



Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Polisorbato 80; ¿Excipiente relacionado con la hepatotoxicidad inducida por amiodarona intravenosa?

*Autor: QF. Rosa Sandoval Guzmán, Farmacéutico Clínico Hospital Carlos Van Buren.
Revisores: QF. Carmen Gloria Lobos Saldías, QF. María Francisca Aldunate González.*

a. Introducción:

La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroidea con actividad antiarrítmica y pertenece predominantemente a los agentes de clase III, con algunas propiedades de clase I. Está indicada en el control de arritmias ventriculares y supraventriculares, incluyendo el Síndrome Wolff-Parkinson-White. También se ha utilizado en la prevención de arritmias en pacientes con infarto al miocardio o insuficiencia cardíaca^{1,2}.

La amiodarona es una sustancia altamente lipofílica (logP: 7,57)³, por lo que se concentra en muchos tejidos y se elimina extremadamente lento¹. Posee un extenso metabolismo hepático, a través de CYP3A4, CYP1A1 y CYP2C8, sufre proceso de N-desetilación, siendo el principal metabolito activo la N-desetilamiodarona (DEA). La vida media de eliminación de amiodarona por vía intravenosa (IV) luego de una dosis única, es de 9 a 36 días, y para su metabolito DEA, de 9-30 días^{4,5}.

Los reportes de reacciones adversas (RAM) asociadas a amiodarona se han observado en relación con la dosis, forma de administración (oral o IV) y a su uso crónico. Algunos eventos adversos comunes relacionados a este medicamento son: hipotensión (por vía oral, menor a 1%; vía IV, 15,6%), fotodermatitis (2% a 24%), fotosensibilidad (3% a 10%),

disfunción tiroidea, pérdida de apetito y constipación (4% a 9%), náuseas y vómitos (10% a 33%), elevación de enzimas hepáticas (4% a 50%), trastornos de la marcha y parestesias (4% a 9%), alteraciones visuales (4% a 9%), entre otros^{1,2,4,6}.

b. Hepatotoxicidad o DILI

La hepatotoxicidad o la lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) es el daño causado en el hígado, por la exposición a un medicamento u otro agente no farmacológico⁷. Representa menos del 1% de los casos de daño hepático agudo diagnosticado por los gastroenterólogos, pero es la causa más común de falla hepática aguda en E.E. U.U. y Europa. Según encuestas realizadas en Francia e Islandia, DILI se produce con una incidencia anual de alrededor de 14 a 19 por cada 100.000 habitantes. Debido a su seriedad, es motivo de retiro de medicamentos del mercado; es así como de 76 medicamentos retirados entre 1969 y 2002, 12 fueron atribuibles a hepatotoxicidad⁸. Además, es considerado uno de los eventos adversos relacionados con medicamentos más comunes, pudiendo provocar la muerte o insuficiencia hepática aguda con indicación de trasplante hepático de emergencia⁹.

Los factores de riesgo para DILI se han asociado tanto al individuo como al fármaco. Entre los relacionados al individuo destacan: edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos, enfermedad hepática previa o subyacente, factores genéticos y ambientales⁷; mientras que para el fármaco influyen: la lipofilicidad, un extenso metabolismo hepático (>50%), y la combinación con dosis diarias del fármaco >100mg^{10,11}.

La histología hepática es la herramienta ideal para definir el patrón de toxicidad hepática; sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de las lesiones hepatotóxicas se clasifican de acuerdo con pruebas bioquímicas. Según el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), se considera daño hepático si las enzimas hepáticas aumentan en más de dos veces el límite superior normal (LSN); por su parte, el tipo de lesión generada se clasifica en⁷:

- Hepatocelular: incremento aislado de alanino aminotransferasa (ALT) >2 veces el LSN o una relación, entre ALT/ fosfatasa alcalina (FA) >5. La "ley de Hy" considera este tipo de lesión con valores de ALT >3 veces el LSN.
- Colestásica: incremento aislado de FA >2 veces el LSN o una relación <2.
- Mixta: ALT y FA >2 veces el LSN y una relación >2, pero <5.

c. Hepatotoxicidad por Amiodarona

La amiodarona se encuentra dentro de los 192 fármacos que causan mayor preocupación por inducir DILI^{12, 13}.

Como se había mencionado anteriormente, el 15 a 40% de los pacientes que han recibido amiodarona presentan aumento de transaminasas. El daño hepático sintomático es raro, aunque potencialmente fatal.

Los cuadros fatales de hepatotoxicidad se han registrado mayormente con amiodarona IV, los cuales varían en número y en el tiempo de aparición. Lo usual, es que la hepatotoxicidad se revierta al suspen-

der la infusión, y se pueda continuar con amiodarona oral, aunque en algunos casos, progresa durante un período, a pesar de la interrupción¹⁴. La lesión hepatotóxica se asemeja clínica e histológicamente a la hepatopatía alcohólica, sin embargo, se diferencia en que las concentraciones séricas de las transaminasas (ALT y AST) generalmente se elevan, lo que no se observa en la lesión causada por el alcohol^{15,16}. La biopsia hepática muestra hallazgos variables; en fase temprana hay grasa micro y macrovesicular, degeneración de globo e inflamación leve, mientras que más tardíamente hay una inflamación moderada (a veces granulomatosa) y cantidades variables de fibrosis y cuerpos de Mallory, pero poca esteatosis. La microscopía electrónica revela mitocondrias anormales características y lisosomas cargados de fosfolípidos (observados en el microscopio óptico como células granulares), pero estos cambios pueden observarse incluso en ausencia de daño hepático significativo¹⁷. El hígado a menudo es brillante en la tomografía computarizada sin contraste, debido a la acumulación de la droga yodada y no necesariamente indica una lesión hepática. La amiodarona y sus derivados se pueden detectar en el plasma y en el tejido hepático, y estos niveles pueden permanecer altos durante meses, si no años, después de suspenderlos¹⁸.

Alternativamente, no puede excluirse que el efecto hepatotóxico esté asociado con la carga de amiodarona IV, que se traduce en altas concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, hepáticas de este fármaco, en comparación con la dosis de la administración oral¹⁹.

La amiodarona es capaz de causar una forma claramente diferente de lesión hepática cuando se administra por vía IV, particularmente a dosis altas en pacientes ancianos o frágiles. Los niveles séricos de ALT y AST pueden ser marcadamente elevados (de 10 a 100 veces el LSN) un día después de la infusión, con aumentos mínimos en la FA, y algunas veces aparece también insuficiencia renal. En raras ocasiones, se ha producido ictericia, e incluso insuficiencia hepática aguda, poco después de iniciar la terapia con amiodarona IV. Es importante destacar que el mecanismo de la lesión en esta

situación aguda es probablemente diferente que, en la exposición crónica, y los pacientes con lesión hepática aguda después de las infusiones IV, generalmente toleran la terapia oral sin complicaciones. Sin embargo, la reexposición a amiodarona IV suele ir seguida de la reaparición de la lesión aguda⁶.

En relación al tiempo de aparición de la hepatotoxicidad por amiodarona IV, un estudio señala que el 68% de los eventos ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la administración, el 20% dentro de 2 a 3 días, y el resto, con un tiempo mayor a 3 días¹⁹. El mecanismo preciso de la toxicidad por amiodarona, tanto en su forma farmacéutica oral como IV, es desconocido. Entre los posibles mecanismos que se postulan, están los siguientes^{14,19-22}:

- Alteración de la b-oxidación mitocondrial.
- Aumento de la expresión de genes diana de los Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas alfa (PPAR- α).
- Fosfolipidosis.
- Reacciones Hipersensibilidad e Idiosincráticas.
- La presencia de Polisorbato 80 como excipiente en la formulación IV.

d. Polisorbato 80

Los excipientes se definen como cualquier otra sustancia diferente al principio activo, que han sido evaluadas apropiadamente en cuanto a seguridad y que son incluidas intencionalmente en una forma farmacéutica²³.

El Polisorbato 80 o también conocido como Polioxietileno 20 sorbitan monooleato, Atlas E, Tween 80, es un tensioactivo no iónico utilizado en las formas farmacéuticas de amiodarona IV como agente solubilizante, a una concentración del 10% para solubilizar la amiodarona lipófila^{24,25}.

Los polisorbatos son ampliamente usados en cosméticos, productos alimenticios y en formulaciones farmacéuticas orales, parenterales y tópicas. Generalmente

son considerados como un material no tóxico y no irritante. Sin embargo, han existido reportes de hipersensibilidad a los polisorbatos, posterior a su administración intramuscular y tópica. También han sido asociados a eventos adversos serios, incluyendo muerte²⁴.

El destino del polisorbato 80 en el cuerpo es parcialmente conocido. Las investigaciones farmacocinéticas han demostrado que este excipiente tiene una vida media plasmática relativamente corta, y que hasta el 90% de su parte de polietileno se secreta de manera selectiva dentro de las primeras 12 horas.

Se plantean dos hipótesis para explicar el daño hepatocelular inducido por polisorbato 80. La primera se sustenta, por un lado, en la inhibición de la glicoproteína P (P-gp, proteína transportadora de fármacos), al alterar su actividad de adenosina trifosfatasa (ATP-asa), y por el otro, en su capacidad de inhibir el CYP3A4 pudiendo, por lo tanto, afectar el metabolismo de la amiodarona. Así, la inhibición de P-gp y CYP3A4 puede conducir a concentraciones de amiodarona más altas en hepatocitos, aumentando el efecto hepatotóxico de la amiodarona. La segunda hipótesis plantea una alteración de la perfusión hepática como resultado de sus bien conocidos efectos hipotensores. En las unidades de cuidados intensivos, la amiodarona se administra a través de una bomba de infusión continua, utilizándose el bolo como una infusión de corta duración; sin embargo, la hipoperfusión hepática no puede ser excluida¹⁹.

La evidencia que respalda hepatotoxicidad directa por polisorbato 80 en formulación IV, se basa en:

- Trabajos en que los pacientes se recuperaron después de suspender la administración de amiodarona IV, a pesar de comenzar inmediatamente la terapia con amiodarona oral^{19,26,27}.
- Similitud en la descripción histológica de la lesión hepática que se presentó en recién nacidos prematuros expuestos al fármaco E-Ferol®, una preparación de α -tocoferol (vitamina E) utilizada en nutrición parenteral para la prevención de fibroplasia retrolental o retinopatía del prematuro,

que tenía como excipiente polisorbato 80. En abril 1984, después de 6 meses de ser comercializado, este medicamento fue retirado del mercado por un inusual síndrome hepático y renal con 38 muertes reportadas en neonatos de bajo peso²⁸.

Aunque los efectos citotóxicos del polisorbato son posiblemente más bajos que otros surfactantes comúnmente utilizados, actúa como un emulsificador, por lo tanto, tiene propiedades de fluidización de membrana. Este potencial de fluidez puede ser suficiente para deteriorar la integridad celular y aumentar la permeabilidad de los hepatocitos. Por otro lado, el daño centroacinar encontrado en la biopsia hepática de un paciente reportado a la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos y uno de los informes de casos, no apoyan esta posibilidad, porque la permeabilización de la membrana debería afectar particularmente las partes periféricas del hígado¹⁹.

La formulación original de amiodarona (Cordarone®) no puede administrarse en bolo rápido, ya que el polisorbato 80 está asociado a hipotensión²⁹. En estudios en animales, fueron evaluados los efectos hemodinámicos del excipiente, y se comprobó que las formulaciones de amiodarona IV sin polisorbato 80 no causaban hipotensión; en cambio, polisorbato por sí solo provocaba hipotensión severa, de magnitud similar a la observada con Cordarone®. Por otra parte, nuevas formulaciones acuosas sin este excipiente, tales como Amio-Aqueous, tienen un efecto reducido en la presión arterial, reportándose sólo un 1,6% de suspensión de tratamiento por esta causa, por lo que se podría esperar que tuviera menor efecto sobre el hígado, ya que no afectaría la perfusión de este órgano³⁰⁻³².

Además de la hepatotoxicidad, existen trabajos que muestran que el polisorbato 80 posee mecanismos para gatillar inmunogenicidad no deseada, y que podría inducir anafilaxia³³.

Resulta importante comentar que todos los datos presentados previamente son en individuos sin daño hepático, por lo que se desconoce la magnitud y consecuencias de utilizar, ya sea amiodarona

IV, como polisorbato 80 IV en población con algún grado de daño hepático, tomando en consideración que, según la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, el 2,8%³⁴ de la población general adulta chilena se declaró con diagnóstico médico de daño hepático, hígado graso o cirrosis. Por ejemplo, un paciente con hepatopatía alcohólica cursa con depleción mitocondrial de ATP, induce peroxidación lipídica y genera toxinas celulares que pueden inducir fibrosis y cuerpos de Mallory, además de actuar como quimioattractivos de leucocitos, induciendo procesos inflamatorios agudos. De todo esto, podría desprenderse que la respuesta frente a este fármaco y/o excipiente podría ser más severa en pacientes con esta condición²⁰.

Actualmente, nuestro país cuenta con cinco registros sanitarios vigentes aprobados por el ISP que contienen amiodarona en su formulación, de ellos tres son comprimidos de 200mg, mientras que los dos restantes corresponden a formas inyectables de 150mg/3 ml para administración intravenosa (Amiodarona de Biosano y Atlansil® de Pharma Investi)³⁵. Los comprimidos y las soluciones inyectables se diferencian tanto en dosis como en excipientes. Los excipientes presentes en los comprimidos son: lactosa, almidón de maíz, polividona, magnesio estearato, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, mientras que ambas soluciones inyectables contienen polisorbato 80, alcohol bencílico y agua para inyectables. El alcohol bencílico también es utilizado para mantener la amiodarona en solución, ya que ésta no es soluble en agua²⁴. Cabe mencionar que este excipiente se asoció a Síndrome Gasping o del Jadeo en neonatos, que cursa con alteraciones en la función renal y respiratoria, acidosis metabólica, hipotensión, depresión del sistema nervioso central y muerte; es por ello que el ISP, el año 2002, emite una resolución en la que exige que los rótulos, folletos y envases de productos farmacéuticos pediátricos de uso parenteral que lo contengan incluyan la advertencia que no pueden ser usados en neonatos³⁶.

En relación a hepatotoxicidad por amiodarona, en Chile, un estudio retrospectivo mostró que el 33,6% (n=113) de los pacientes que recibieron amiodarona IV presentaron elevación severa (más de 10 veces sobre límite normal) de las enzimas hepáticas GPT/ALT o GOT/AST y/o aumento de bilirrubina sobre 2mg/dl³⁷. Otro estudio, informó que tres de 19 pacientes habían presentado hepatotoxicidad³⁸. Lo que llama la atención en ambos trabajos, es que se detectaron errores en el proceso de dilución de amiodarona, ya que se utilizó suero fisiológico en vez de glucosa 5%, que es lo recomendado por el fabricante. El 43% de los pacientes que recibieron el fármaco diluido en suero fisiológico presentaron hepatotoxicidad severa, presumiéndose que fue debido a la alteración en la solubilidad y pH del producto^{37,38}. Frente a este hallazgo, podría resultar necesario establecer protocolos de dilución de amiodarona IV, además de monitorización de los biomarcadores de hepatotoxicidad previo a la dosis, así como a las 24 horas, al tercer y séptimo día posterior a la administración IV, sobre todo en pacientes susceptibles, como adultos mayores, aquellos con polifarmacia y pacientes con daño hepático.

Por otra parte, como en Chile existen otros fármacos que contienen polisorbato 80 en su formulación IV, resultaría interesante ver si esta condición se traduce en hipotensión, hepatotoxicidad y/o reacciones de hipersensibilidad, a través de estudios de post-marketing en nuestra población. Algunos ejemplos de estos productos son: Rituximab (Mabthera®³⁹ y Reditux®⁴⁰), Etopósido⁴¹ (Fresenius Kabi), Tocilizumab (Actemra®⁴²) y Anidulafungina (Ecalta®⁴³).

La información disponible sugiere que cada vez debemos estar más atentos respecto de los excipientes, ya que la introducción de cambios en la formulación de medicamentos podría variar su perfil de seguridad. Por ello, al analizar un evento adverso, es recomendable considerar tanto el principio activo como los excipientes.

Tener medicamentos (principio activo + excipientes) seguros depende de todos.

REFERENCIAS:

1. Sampson KJ, Kass RS. Antiarrhythmic drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. United States of America: Mac Graw Hill ebooks; c2008. p. 595-596.
2. Martindale. Cardiovascular Drugs. In: Sweetman, S (ed.) *Martindale The Complete Drugs Reference*. London-Chicago. Pharmaceutical Press; c2009.p. 1210-1214.
3. DRUGBANK. Amiodarone [En Línea]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01118> (Consultada: 16/04/2018).
4. Amiodarone . En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2018 [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 10/04/2018).
5. Elsherbiny M.E., El-Kadi A., Brocks D.R. [En línea]. The metabolism of amiodarone by various CYP isoenzymes of human and rat, and the inhibitory influence of ketoconazole. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2008; 11 (1): 147-159. [Disponible en: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/view/1661/1152>].
6. Livertox. LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [En línea]. [Disponible en: <https://livertox.nlm.nih.gov/Amiodarone.htm>] (Consultada 18/04/2018).
7. Cano A., Cifuentes L., Amariles P. [En línea]. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017; 32 (4) :337-348. [Disponible en: <https://www.revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/177/176>].
8. Kullak-Ublick G., Andrade R., Merz M., End P., Benesic A. [En línea] Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017;0(1):1-11. [Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/gutjnl/early/2017/03/23/gutjnl-2016-313369.full.pdf>].
9. Suzuki A., Andrade R., Bjornsson E., Lucena M.I., Lee W.M. Drugs Associated with Hepatotoxicity and their Reporting Frequency of Liver Adverse Events in Vigibase. Unified List Based on International Collaborative Work. *Drug Saf* 2010; 33 (6): 503-522. [Disponible en: https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/588/1/Suzuki_Drugs.pdf].
10. Chen M., Borlak J., Tong W. [En Línea]. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;58(1):388- 96. [Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.26208>].

11. McEuen K., Borlak J., Tong W., Chen M. [En Línea]. Associations of Drug Lipophilicity and Extent of Metabolism with Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(7): 1335. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640208>].
12. Chen M., Suzuki A., Thakkar S., Yu1 K., Hu1 Ch. [En línea]. DILrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discovery Today* 2016; 21(4): 648-653. [Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/61bc/8cfb72789d6bb0351808c42e92c5bac7fa42.pdf>].
13. FDA . Drug Induced Liver Injury Rank (DILrank) Dataset. [En Línea]. [Disponible en: <https://www.fda.gov/Science-Research/BioinformaticsTools/ucm604985.htm>] (Consultada 16/04/2018).
14. Chan AL., Hsieh HJ., Hsieh YA., Lin SJ. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: a case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 2008; 46(2):96-101.
15. Lewis JH., Mullick F., Ishak KG., Ranard RC., Ragsdale B. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol.* 1990;21(1):59-67.
16. Simon JB., Manley PN., Brien JF., Armstrong PW. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl J Med.* 1984; 311(3):167-72.
17. Rigas B., Rosenfeld LE., Barwick KW., Enriquez R., Helzberg J. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med.* 1986;104(3):348-51
18. Poucell S., Ireton J., Valencia-Mayoral P., Downar E., Larratt L. [En línea] Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immunohistochemical, and electron microscopic studies. *Gastroenterology.* 1984;86(5 Pt 1):926-36. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6706074>].
19. Rätz A., Drewe J., Schlienger RG., Krähenbühl S., Pargger H. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature *Crit Care Med* 2005; 33:128–134.
20. Babatin M., Lee S. and Pollak T. Amiodarone Hepatotoxicity . *Current Vascular Pharmacology*, 2008, 6, 228-236.
21. Lewis JH., Ranard RC., Caruso A., Jackson LK., Mullick F. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9 (5): 679-85.
22. Pirovino M., Muller O., Zysset T., Honegger U. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: correlation of morphological and biochemical findings in an animal model. *Hepatology* 1988; 8 (3): 591-8.
23. The International Pharmaceutical Excipients Council. [En línea]General Glossary of the Terms and Acronyms. 2014. [Disponible en: http://www.ipecc.org/sites/default/files/2014IPEC_Glossary_of_Terms.pdf].
24. Rowe R., Sheskey P., Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. (6th ed.). London Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
25. Huang, X. [En línea] Clinical Applications and Acute Hepatotoxicity of Intravenous Amiodarone. *The Journal of International Medical Research.* 2009; 37: 1928-1936. [Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/147323000903700631>].
26. Bravo AE., Drewe J., Schlienger RG., Krahenbuhl S., Pargger H. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. *Crit Care Med* 2005; 33: 128-34.
27. López-Gomez D., Nicolás J., Frigola J.M., Manito N., Esplugas E. [En línea]Uso de amiodarona oral como tratamiento crónico en un paciente con hepatitis fulminante previa por amiodarona intravenosa. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 201-203. [Disponible en: http://appswl.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=67&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=67&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es&fichero=C520309.PDF&anuncioPdf=ERROR_publici.pdf].
28. Golightly L. Smolinske S., Bennett M. Sutherland E., Rummack B. Pharmaceutical Excipients. Adverse Effects Associated with inactive ingredients in drug product (Part I). *Medical Toxicology* 1988;3:128-165.
29. Somberg JC., Timar S., Bailin SJ., Lakatos F., Haffajee CI. Lack of a Hypotensive effect with rapid administration of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am JCardiol* 2004; 93: 576-581.
30. Gough W., Zeiler R., Barreca P., El-Sherif N. [En línea]. Hypotensive Action of Commercial Intravenous Amiodarone and Polysorbate 80 in Dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 375-380. [Disponible en: https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/abstract/1982/05000/hypotensive_action_of_commercial_intravenous.6.aspx].
31. Platou E., Refsum H. Acute Electrophysiologic and Blood Pressure Effects of Amiodarone and its Solvent in the Dog. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58: 163-168.

33. Maggio E. [En línea] Reducing or Eliminating Polysorbate Induced Anaphylaxis and Unwanted Immunogenicity in Biotherapeutics. *J. Excipients and Food Chem.* 2017; 8(3): 52-61. [Disponible en: http://aegisthera.com/wp-content/uploads/2013/07/Polysorbate-Induced-Anaphylaxis.-J-Excipients-Food-Chemicals.Sep_.2017.pdf].
34. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010. Chile [En línea]. Sección V.2.11, Daño hepático crónico. 2011. [Disponible en: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>].
35. ISPCH. Registro Sanitario [En Línea] [Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>] [Consultada 01/04/18].
36. ISPCH. Resol Exent 6.320 Advertencia Productos Farmacéuticos Pediátricos de uso Parenteral que contengan Alcohol Bencílico. [En línea]. [Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2009/12/Res_6320.pdf] (Consultada 18/04/2018).
37. Avilés, A. Detección de hepatotoxicidad por administración de amiodarona intravenosa en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, Chile. Tesis para optar a Título de Químico Farmacéutico Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2011. 54p <http://bibliotecas.uv.cl/>
38. Detección de hepatotoxicidad por administración de amiodarona intravenosa en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso (Estudio Prospectivo). Tesis para optar a Título de Químico Farmacéutico Universidad de Valparaíso, Valparaíso. 2013. 66p <http://bibliotecas.uv.cl/>
39. Roche. Folleto Información al Profesional. Mabthera® [Disponible en: http://www.roche.cl/content/dam/roche_chile/es_CL/corporate/Files/Folleto%20Medico%20Mabthera%20SC.pdf] (Consultada 20/04/2018).
40. Recalcine. Folleto Información al Profesional Reditux®. [Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-2142-10.pdf>] (Consultada 20/04/2018).
41. Fresenius Kabi. Folleto Información al Profesional. Etopósido [Disponible en: http://cd.digitalpharma.cl/detalle_producto.php?id_producto=7644] (Consultada 20/04/2018)
42. Roche. Folleto Información al Profesional: Actemra®. [Disponible en: http://www.roche.cl/content/dam/roche_chile/es_CL/corporate/Files/Folleto%20Medico%20Actemra%20CDS%2012%20Noviembre%202016.pdf] (Consultada 20/04/2018).
43. Pfizer. Folleto Información al Profesional: Ecalta®. [Disponible en: <https://www.pfizerpro.cl/sites/g/files/g10039396/f/201607/ECALTA%20POLVO%20LIOFILIZADO%20SOLUCION%20INYECTABLE%20100%20mg%20-%20Agosto%202013.pdf>] (Consultada 20/04/2018).